

Tous les traitements de l'infertilité voient leurs résultats chuter avec l'âge et ne compensent donc pas la chute de la fertilité liée à l'âge, ce qu'ignorent souvent nos patientes et parfois leurs médecins. Le slogan du Planning familial, « *Un enfant quand je veux* », a été mal compris. Les femmes l'ont pris au pied de la lettre. Il faudrait lui substituer : « *Un enfant tant que je peux*. » Que les femmes soient informées de la chute de la fertilité avec l'âge, et orientent ensuite leur vie en toute connaissance de cause, devrait être le but de tous les médecins. •

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

SUMMARY Treatment options for age-related infertility

There has been a consistent trend towards delayed childbearing in most Western countries. Treatment options for age-related infertility includes controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination and in vitro fertilization (IVF). A sharp decline in pregnancy rate with advancing female age is noted with assisted reproductive technologies (ART) including IVF. Evaluation and treatment of infertility should not be delayed in women 35 years and older. No treatment other than oocyte donation has been shown to be effective for women over 40 and for those with compromised ovarian reserve, but its practice is not easy in France hence the procreative tourism. As an increasing number of couples choose to postpone childbearing, they should be informed that maternal age is an important risk factor for failure to conceive.

RÉSUMÉ Techniques d'assistance médicale à la procréation proposées avec l'âge (dont le don d'ovocyte)

Le désir tardif d'enfant est devenu un réel problème de société. En cas de difficultés à concevoir, les couples recourent désormais aux techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) : inséminations intra-utérines et fécondation *in vitro* classique ou avec micro-injection intracytoplasmique de spermatozoïdes. L'efficacité de ces traitements diminue rapidement quand l'âge s'élève, l'AMP n'est pas une baguette magique qui peut compenser l'effet de l'âge, ce qu'ignorent souvent les patientes et parfois les médecins. Dès 35 ans, une prise en charge rapide des femmes infertiles s'impose. Le don d'ovocyte est la seule technique qui puisse compenser cette chute de la fertilité, mais sa pratique se heurte encore en France à de nombreuses difficultés qui poussent les femmes qui le peuvent à rechercher une prise en charge à l'étranger (« tourisme procréatif »). Il est fondamental d'informer les couples de cette chute de la fertilité tant spontanée qu'après traitements, pour qu'ils prennent leurs décisions en toute connaissance de cause.

RISQUES POUR LA MÈRE ET L'ENFANT

Complications gravidiques en fonction de l'âge

Michel Tournaire

Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, 75674 Paris Cedex 14.
m.tournaire@svp.aphp.fr

Le recul de l'âge de l'ensemble des grossesses est un phénomène de société inéluctable dans tous les pays industrialisés. Ainsi le nombre de grossesses tardives à 40 ans et plus s'est multiplié par plus de 3 en 25 ans en France. C'est en adaptant l'accompagnement médical de ces grossesses que pourront se réduire les risques, modérés pour l'enfant mais plus élevés pour la mère.^{1,2}

Après avoir diminué, du début du ^{xx}e siècle aux années 1980, le nombre des naissances à partir de 40 ans a plus que triplé en 25 ans, avec 8 619 grossesses en 1980 et 30 134 en 2005, retrouvant le chiffre des années 1940 (tableau 1). Cependant, les caractéristiques des gros-

sesses ont changé. Avant 1980, il s'agissait plus souvent d'une grossesse de rang élevé, assez souvent dans une population défavorisée. Il s'agit maintenant, le plus souvent, d'une deuxième ou troisième grossesse dans un meilleur contexte social et médical.

C'est parfois un premier enfant, mais ce cas, en augmentation, reste très minoritaire : la proportion des primipares était de 16 % en 2004 contre 8 % en 1962.

Le recul de l'âge des grossesses se traduit en France par un âge moyen des grossesses passé de 26,8 en 1980 à 29,8 en 2006 (Insee). Il a maintenant (2010) dépassé les 30 ans. On peut lire sur le tableau 2 la répartition par âge des mères en 2005 : 30 134 naissances après 40 ans, soit 3,9 % des 774 355 de l'année, dont 28 525 de 40 à 44 ans, 1 564 de 45 à 49 ans, et 45 à partir de 50 ans.

Pourquoi les grossesses sont-elles plus tardives ?

La première raison, invoquée par les femmes, paraît être la difficulté à rencontrer le candidat à la paternité. Les femmes qui souhaitent une grossesse tardive racontent souvent l'histoire d'une vie en couple assez longue avant de conclure que ce conjoint ne souhaitait pas d'enfant, avec pour conséquence de nombreuses années perdues pour la recherche du futur père.

Les études supérieures plus longues et l'augmentation du nombre des femmes qui travaillent favorisent le retard des premières grossesses, et bien sûr des suivantes.

Année	Nombre de naissances	Pourcentage des naissances
1930	35 713	4,7
1940	30 554	5,7
1950	40 822	4,7
1960	24 327	3,0
1970	24 666	2,9
1980	8 619	1,1
1990	13 380	2,1
2000	24 387	3,1
2005	30 134	3,9

Source : Insee, état civil.

On se souvient de la phrase des féministes : « *Un enfant si je veux, quand je veux* ». « *Si je veux* », c'est possible grâce à une meilleure utilisation des moyens de contraception et un meilleur accès à l'interruption volontaire de grossesse. « *Quand je veux* » n'est malheureusement pas aussi réaliste. Cette formule a trompé beaucoup de femmes, qui ont cru qu'elles avaient tout leur temps pour envisager une grossesse.

Particularités médicales

Risque de malformations

La crainte des malformations est la première crainte exprimée par les femmes ou par leur entourage. En réalité, les seules anomalies dont la fréquence augmente avec l'âge sont les trisomies, alors que les autres malformations, cardiaques, neurologiques, digestives, etc., ne varient pas de façon significative.^{3,4}

Le risque « théorique » de trisomie 21 augmente avec l'âge (tableau 3). Il est de 1 sur 909 à 30 ans, 1 sur 111 à 40 ans et 1 sur 28 à 45 ans.

Il est important d'analyser en détail les modalités de dépistage actuelles de la trisomie 21 en fonction de l'âge, car des changements viennent de se produire en France à la suite de l'arrêté du 23 juin 2009 et de la circulaire du 6 juillet 2009 sur la prise en charge par l'assurance maladie.

Jusqu'en 2009, à partir de 38 ans, il était proposé un prélèvement, amniocentèse ou biopsie de villosités chorionales, avec caryotype, pris en charge par la Sécurité sociale. Cet examen, totalement fiable, permettait donc dans l'immense majorité des cas de rassurer.

Il faut rappeler que l'amniocentèse comporte un risque de fausse couche de l'ordre de 0,5 à 1 %, et le prélèvement de villosités chorionales un risque de 1,5 % en moyenne.

Avec les nouvelles dispositions, le dépistage se fait en deux temps, quel que soit l'âge : évaluation du niveau de risque statistique en intégrant trois paramètres : l'âge maternel, l'épaississement de la nuque mesurée entre 11 et 13 semaines + 6 jours révolus, et les marqueurs bio-

logiques de la trisomie du premier trimestre (protéine placentaire de type A [PAPP-A] et fraction libre de l'hormone chorionique gonadotrope bêta) aux mêmes dates.

L'amniocentèse ou le prélèvement de villosités chorionales sont pris en charge par la Sécurité sociale si le risque ainsi calculé est égal ou supérieur à 1/250.

Le dépistage est clairement encadré par le texte du *Journal officiel* et engage le praticien généraliste ou spécialiste qui effectue cette consultation de grossesse. Le décret du 23 juin 2009 précise :

« *Le prélèvement sanguin doit être fait pour le premier trimestre entre 11 SA + 0 jours et 13 SA + 6 jours.*

Les documents nécessaires à la réalisation du prélèvement sont :

– *une prescription médicale qui doit comporter : l'identification et la signature du prescripteur, le nom et le prénom de la femme, sa date de naissance, les autres éléments indispensables au calcul de risque (poids, tabagisme, gemellité en particulier) ;*

– *le formulaire type signé attestant de l'information délivrée à la femme enceinte et de son consentement ;*

– *la date de l'échographie et le compte rendu des mesures de la clarté nucale et de la longueur cranio-caudale.*

L'identification de l'échographiste au sein d'un réseau de périnatalité figure sur ce compte rendu. »

Si ces examens n'ont pu être réalisés, en particulier pour des raisons de délai, les marqueurs du deuxième trimestre entre la 14 et la 17^e semaine + 6 jours pourront être utilisés.

Ces dispositions privilégient la réduction du nombre de prélèvements et donc du risque de fausse couche, mais vont entraîner une baisse du taux de dépistage chez les femmes de 38 ans et plus.

Pour les couples qui préfèrent la fiabilité du caryotype, cet examen est à leur charge.

Il s'agit d'un changement important, qu'il convient d'expliquer. Si besoin, une consultation d'un spécialiste ou d'un centre de diagnostic prénatal peut per-

RÉPARTITION PAR TRANCHE D'ÂGE MATERNEL DES NAISSANCES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2005

Âge maternel (ans)	Nombre de naissances	Pourcentage des naissances
15-34	622 486	80,4
35-39	121 735	15,7
40-44	28 525	3,7
40	11 141	
41	7 864	
42	5 054	
43	2 863	
44	1 603	
45-49	1 564	0,2
45	845	
46	398	
47	199	
48	74	
49	48	
50-55	45	0,01
50	23	
51	11	
52	4	
53	3	
54	4	
Total	774 355	100,0
Dont 40 et plus	30 134	3,9

mettre un complément d'information pour aider le choix.

Fausse couches

La deuxième particularité des grossesses tardives est l'augmentation du nombre de fausses couches du premier trimestre.

En moyenne, le taux de ces fausses couches est de 15 % avant 35 ans. Il est de 34 % à 40 ans et 53 % à 45 ans.

CE QUI EST NOUVEAU

- Les grossesses tardives avaient et gardent parfois encore mauvaise réputation. Cette idée reçue est liée en grande partie aux histoires assez anciennes de femmes ayant eu beaucoup d'enfants, issues de milieux défavorisés et ne recevant pas toujours les soins adaptés.
- Actuellement, un contexte socio-économique plus favorable et une meilleure prise en charge médicale ont réduit les risques des grossesses tardives dont le déroulement se rapproche de celui des grossesses à des tranches d'âge inférieurs.
- Depuis fin 2009, les modalités du dépistage de la trisomie 21, risque particulier de ces grossesses, ont changé. Alors que l'amniocentèse était proposée à partir de l'âge de 38 ans, le dépistage se fait maintenant à tout âge en deux temps : évaluation du risque statistique en combinant âge, épaisseur de la nuque à l'échographie et marqueurs de la trisomie 21 du premier trimestre ; puis, en cas de risque égal ou supérieur à 1/250, prélèvement (amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales) pour caryotype.

TAB. 3
RISQUES THÉORIQUES
DE TRISOMIE 21 À LA NAISSANCE
EN FONCTION DE L'ÂGE MATERNEL

Âge (ans)	Risque de trisomie 21
25	1/1 351
30	1/909
35	1/381
40	1/111
41	1/85
42	1/64
43	1/49
44	1/37
45	1/28
46	1/21
47	1/16
48	1/12
49	1/9
50	1/7

Dans la grande majorité des cas, une anomalie chromosomique majeure, liée à la moins bonne capacité de l'ovocyte de donner un embryon de qualité, explique cet arrêt de la grossesse. Il s'agit en quelque sorte d'un mécanisme naturel de sécurité. Le rôle de l'âge de l'ovocyte est attesté par le fait qu'en cas de grossesse obtenue après don d'ovocyte le taux de fausses couches correspond à celui de l'âge de la donneuse.

Il apparaît donc qu'à partir de 40 ans ces grossesses doivent franchir deux caps délicats : la période des fausses couches précoces, puis celle du dépistage de la trisomie, si le couple l'accepte. Ces étapes franchies, l'évolution de ces grossesses, à partir du deuxième trimestre, se rapproche de celle des autres tranches d'âge, avec seulement quelques particularités pour lesquelles la surveillance permet d'apporter une aide.

Risques médicaux liés à la mère : hypertension artérielle, diabète

L'hypertension artérielle augmente avec l'âge ; elle est présente en moyenne chez 4 % des femmes enceintes avant 30 ans et 7 % à partir de 40 ans. Il peut s'agir d'une hypertension isolée existant déjà avant la grossesse ou diagnostiquée au début de celle-ci, ou bien d'une pré-éclampsie associant une protéinurie à l'hypertension artérielle, apparaissant seulement au 3^e trimestre ou à la fin du 2^e. En cas d'hypertension artérielle, il existe un risque pour l'enfant de retard de croissance intra-utérin, c'est-à-dire de poids inférieur au 10^e percentile pour son âge, soit moins de 2 500 g à terme. Plus rarement, il peut se produire un hématome rétroplacentaire ou une crise d'éclampsie qui met la vie du fœtus en danger.

En ce qui concerne le diabète, il peut s'agir d'un diabète déjà connu mais aussi

d'un diabète gestationnel apparaissant en cours de grossesse. Le pourcentage de diabète augmente avec l'âge. Il est de 2 % à 20-29 ans, 4 % à 30-39 ans et 6 % à 40 ans et plus. Dépister le diabète par une glycémie à jeun, et après charge en glucose entre 24 et 28 semaines chez ces femmes à risque, permet de mettre en place un régime et si besoin un traitement par insuline. Ainsi peut être réduit le risque de complications telles que mort *in utero* ou macrosomie, elle-même à l'origine de difficultés pour l'accouchement.

Risques liés à un fibrome utérin ou à une exposition au Distilbène

Les fibromes sont plus fréquents à partir de 40 ans (30 % des femmes). Alors que ces fibromes inquiètent souvent les femmes, leur retentissement sur la grossesse est rare et modéré. Ce sont seulement certains fibromes très volumineux ou mal placés qui empiètent dans la cavité de l'utérus qui peuvent gêner l'implantation de l'œuf ou faciliter une fausse couche.

Les risques liés au Distilbène concernent les femmes nées en France entre 1950 et 1977.⁷ Ce traitement reçu *in utero* a pu entraîner certaines anomalies de l'utérus, avec pour conséquence un taux plus élevé de grossesses extra-utérines, de fausses couches précoces mais surtout de fausses couches tardives et d'accouchements prématurés. Une large proportion de ces femmes est proche de la quarantaine ou l'a dépassée. C'est donc une information utile pour adapter la surveillance et limiter les accidents.

Complications pour le nouveau-né

Alors que les complications pour l'enfant étaient fréquentes il y a quelques dizaines d'années, il apparaît que dans les conditions actuelles de prise en charge ces grossesses ne sont plus considérées comme à haut risque mais à risque modéré. Ainsi, il existe une légère augmentation du taux d'accouchements prématurés avec l'âge maternel de 5,7 % avant 35 ans à 8,2 % à 40 ans et plus.⁸

EN PRATIQUE

- ❶ Le rôle du praticien, généraliste ou spécialiste, est essentiel lors de la consultation de début de grossesse.
- ❷ Outre les examens habituels (sérologies [rubéole, toxoplasmose, virus de l'immunodéficience humaine, tréponématose], groupe sanguin, agglutinines irrégulières), il doit proposer et organiser le dépistage de la trisomie 21 dans des délais actuellement plus brefs : échographie par un spécialiste agréé et dosage des marqueurs sériques dans un laboratoire agréé entre la 11^e et la 13^e semaine + 6 jours avec information, prescription et signature de documents par la patiente et le médecin.
- ❸ Le recours à un spécialiste y compris dans un centre de diagnostic prénatal peut être utile dès le début de la grossesse pour aider au choix du dépistage de la trisomie 21.

Il s'agit souvent de naissances prématurées volontaires pour raison médicale telle qu'hypertension artérielle ou diabète.

Les grossesses multiples sont plus fréquentes avec l'avancée de l'âge, qu'il s'agisse de grossesses gémellaires spontanées, deux fois plus fréquentes, mais aussi après traitements pour infertilité, plus souvent employés après 40 ans. Or ces grossesses sont à haut risque pour les enfants en raison, en premier lieu, d'un fort taux de prématurité, près de 50 %, et d'enfants de faible poids.⁸

Particularités pour l'accouchement

On observe un taux plus élevé de césariennes à partir de 40 ans, surtout s'il s'agit d'une première naissance.⁸ Cette augmentation s'explique par une moins bonne qualité de l'utérus, un taux plus élevé de présentations en siège, de placentas bas insérés, de grossesses multiples.

Particularité pour la mère

Si les différences entre les grossesses à l'âge mûr et celles des femmes plus jeunes sont modérées en ce qui concerne l'enfant, elles sont plus marquées pour la mère. Certaines complications sont nettement plus fréquentes à partir de 40 ans.

On a noté des hémorragies plus fréquentes lors de l'accouchement en raison d'une moins bonne capacité de rétraction de l'utérus et d'événements plus fréquents avec l'avancée de l'âge : placenta prævia, gros fibrome, grossesse gémellaire et césarienne.⁸

Les accidents thromboemboliques sont aussi plus fréquents. On peut cependant diminuer le nombre de ces accidents, qui se produisent surtout après l'accouchement, par un traitement anticoagulant préventif.

Peut-on prévenir les risques ?

Le taux accru de mortalité maternelle constitue la différence la plus marquante pour ces grossesses. Le risque moyen de décès en France est de 1/10 000 naissances. Il est de 1/3 000 dans la tranche d'âge 40 ans et plus. D'importants progrès ont été réalisés au cours de ces 20 dernières

années grâce à une meilleure connaissance des risques et à une meilleure prise en charge, mais il doit être possible de réduire encore le nombre des accidents. •

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

SUMMARY Pregnancy complications according to maternal age

The number of late pregnancies, at 40 years or more has dramatically increased recently, multiplying by more than three, in France, since 1980 (30000 versus 8500). Medical particularities are dominated by higher risks of first trimester miscarriages and Down syndromes. Screening and diagnostic conditions have changed recently in France with a reduced number of invasive procedures (amniocentesis or chorionic villus sampling) but also a lower expected diagnostic ratio. Thanks to the present medical surveillance these pregnancies are not considered at high risk for the child. On the other hand, these pregnancies are at higher risk for the mothers, associated with the increased numbers, for the deliveries, of caesarean sections, hemorrhages, and thromboembolic accidents.

RÉSUMÉ Complications gravidiques en fonction de l'âge

Le nombre des grossesses tardives, à partir de 40 ans, a fortement augmenté récemment, avec une multiplication par plus de 3 en France depuis 1980. Les particularités médicales de ces grossesses sont dominées par les risques plus élevés de fausses couches au premier trimestre et de trisomie, pour lesquelles les modalités de dépistage et de diagnostic viennent de changer en France avec moins de prélèvements invasifs (amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales) mais aussi un taux de dépistage attendu inférieur. Grâce à la surveillance médicale actuelle, ces grossesses ne sont plus considérées comme à haut risque pour l'enfant. En revanche, le risque reste élevé pour la mère en raison de l'augmentation, lors de l'accouchement, du taux d'hémorragies, d'accidents thromboemboliques et du nombre supérieur de césariennes.

RÉFÉRENCES

1. Belaisch-Allart J. Grossesse et accouchement après 40 ans. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Gynécologie obstétrique, 2008.
2. Tournaire M. Le Bonheur d'être mère ; la grossesse après 35 ans. Paris : Odile Jacob, 2005.
3. Gilbert W, Nesbitt T, Danielsen B. Childbearing beyond age 40 pregnancy outcome in 24032 cases. Obstet Gynecol 1999;93:9-14.
4. Luke B, Brown M. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcome with increasing maternal age. Hum Reprod 2007;22:1264-72.
5. Arrêté du 23/06/2009 n° 23. JO 3/07/2009.
6. Circulaire du 6/07/2009 n° 22. JO 27/10/2009.
7. Tournaire M, Epelboin S, Lafay-pillet MC, Bulwa S, de Medeiros N, Raynal P. Surveillance de grossesses chez les femmes exposées au DES in-utero. In : Carbonne B, Mises à jour en gynécologie et obstétrique. Paris : Vigot, 2004.
8. Martin A, Maillet R. La grossesse après 40 ans. In : Carbonne B. Mises à jour en gynécologie et obstétrique. Paris : Vigot, 2005:65-92.